

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jelena Krešić

**Klinička obilježja i ishod liječenja
bolesnika s Cushingovom bolesti**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon

BMI (body mass index) – indeks tjelesne mase

CRH – kortikotropni hormon

CT – komjuterska tomografija

ERCUSYN – Europski registar Cushingova sindroma

KBC – klinički bolnički centar

MR – magnetna rezonancija

PET – pozitron emisijska tomografija

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. UVOD.....	1
2. HIPOTEZA.....	4
3. CILJ RADA	5
4. ISPITANICI I METODE.....	6
5. REZULTATI	8
6. RASPRAVA.....	9
7. ZAKLJUČAK.....	10
8. DODATAK: TABLICE.....	11
9. ZAHVALA	14
10. LITERATURA	15
11. ŽIVOTOPIS	19

Sažetak

CILJ RADA:

Cilj ovog rada je procijeniti učestalost dijabetesa melitusa, hipertenzije, prijeloma kosti ili osteoporoze, pojačane dlakavosti, hematoma te povećane tjelesne težine pri postavljanju dijagnoze Cushingova sindroma kod pacijenata hospitaliziranih od svibnja 2011. godine do lipnja 2014. godine na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb. Te procijeniti uspješnost kirurškog liječenja Cushingova sindroma kod istih pacijenata.

METODE:

Analizirani su podaci 29 ispitanika sa Zavoda za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb, koji su uključeni u Europski registar Cushingova sindroma.

REZULTATI:

Prosječna dob pacijenata je bila 45 ± 13.2 godine (5 muškaraca). Kod 16 pacijenata postavljena je dijagnoza Cushingove bolesti, 12 pacijenata je imalo ACTH-neovisni oblik bolesti, a kod jedne pacijentice sumnja se na ektopični izvor lučenja ACTH. Pri postavljanju dijagnoze Cushingova sindroma, 86% ispitanika je imalo hipertenziju (prosječne vrijednosti sistoličkog tlaka bile su 141 ± 18.6 mmHg, a dijastoličkog 91.4 ± 9.2 mmHg). Kod 38% ispitanika bio je dijagnosticiran dijabetes, a 24% je imalo prijelom kosti ili dijagnosticiranu osteoporozu. 66% ispitanika prezentiralo se s pojačanom dlakavosti, a 76% s lakim nastajanjem hematoma kože. Do porasta tjelesne težine došlo je kod 62% ispitanika. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 27.2 ± 7.3 kg/m². 41% bolesnika je bilo s prekomjernom tjelesnom težinom, a 31% pretilih. Kod 87.5% pacijenata s Cushingovom bolesti liječenih u KBC-u Zagreb i kod svih pacijenata s ACTH-neovisnim oblikom je došlo do remisije bolesti nakon kirurškog liječenja.

ZAKLJUČAK:

Ovim istraživanjem je nađeno da su hipertenzija, lako stvaranje hematoma i pojačana dlakavost najčešći znakovi i simptomi kod bolesnika koji boluju od Cushingova sindroma.

KLJUČNE RIJEČI: Cushingov sindrom, Cushingova bolest, hipertenzija, dijabetes melitus, osteoporoza, pojačana dlakavost, hematomi, porast tjelesne težine

Summary

AIM:

The aim of this study was to estimate the prevalence of diabetes, hypertension, bone fractures or osteoporosis, hirsutism, hematoma, and increased body weight while diagnosing Cushing's syndrome in patients hospitalized since May 2011 until June 2014 in the Department of Endocrinology, Department of Internal Medicine KBC Zagreb. Additionally, the study has assessed effectiveness of surgical treatment of Cushing's syndrome in the same patients.

METHODS:

Data from 29 patients hospitalized in the Department of Endocrinology, Department of Internal Medicine KBC Zagreb and included in The European Registry on The Cushing's syndrome was analyzed.

RESULTS:

The average age of patients was 45 ± 13.2 years (5 male), 16 of them were diagnosed with Cushing's disease, 12 with ACTH-independent form of the disease, and in one patient ectopic ACTH secretion is suspected. When the diagnosis of Cushing's syndrome was established, 86% had hypertension (mean systolic blood pressure was 141 ± 18.6 mmHg and diastolic 91.4 ± 9.2 mmHg) 38% of patients were diagnosed with diabetes, and 24% had a bone fracture or osteoporosis diagnosed. 66% of patients presented with hirsutism, and 76% with easy skin hematoma formation. An increase in body weight occurred in 62% of patients. The average value of the body mass index was 27.2 ± 7.3 kg / m². 41% of patients were overweight and 31% obese. In 87.5% of patients with Cushing's disease treated at the hospital in Zagreb and in all patients with ACTH-independent form, remission occurred after surgical treatment.

CONCLUSION:

This study found that hypertension, easy skin hematoma formation and hirsutism are the most common signs and symptoms in patients with Cushing's syndrome.

KEY WORDS: Cushing's syndrome, Cushing's disease, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, hirsutism, hematoma, increase in body weight

1. UVOD

Cushingov sindrom je rijedak poremećaj koji nastaje kao rezultat dugotrajne izloženosti povišenim koncentracijama bilo endogenih bilo egzogenih glukokortikoida (1, 2, 3). Prevalencija Cushingova sindroma je 39.1 slučaja na milijun stanovnika, a incidencija 2-3 slučaja na milijun stanovnika u godini dana (4). Češće se javlja kod žena, u omjeru 3:1. Vrhunac pojavnosti je u trećem i četvrtom desetljeću života (5). Izuzetno rijetko se javlja kod djece, a kad se pojavi, zapažena je muška predominacija (6).

Klinička prezentacija Cushingovog sindroma je raznovrsna. Iako se dijagnoza lako postavlja u klinički jasnim slučajevima, postaviti sumnju na ovu bolest je relativno teško u slučaju blagog hiperkortizolizma, pogotovo jer nijedan znak ni simptom nije patognomoničan (1). Za hiperkortizolizam su karakteristični sljedeći klinički znakovi: povećana tjelesna težina s centripetalnom distribucijom masnog tkiva (nakupljanje masnog tkiva u području lica, supraklavikularne regije i stražnjeg dijela vrata), znakovi manjka proteina poput tanke kože, crvenih do ljubičastih strija na području abdomena, bokova i pazušne regije, lakog nastajanja hematoma kože, usporenog cijeljenja rana i mišićne atrofije. Prisutna je osteopenija, koja se može razviti do osteoporoze, povišen krvni tlak i intolerancija glukoze. Poremećen je i imunološki sustav što rezultira povećanom sklonosti ka razvoju infekcija. Gonadalna disfunkcija i hiperandrogenizam dovode do hirzutizma i poremećaja menstrualnog ciklusa u vidu oligomenoreja i amenoreja. Blagi do teški psihijatrijski poremećaji prezentiraju se najčešće kao depresija, anksioznost, iritabilnost, poremećaji spavanja i kognitivni deficiti. Najčešći znak je porast tjelesne težine, a najspecifičniji su znakovi manjka proteina (5, 7).

Dijagnostički postupak kod Cushingova sindroma treba započeti detaljnom anamnezom i pažljivim kliničkim pregledom, tragajući za znakovima hiperkortizolizma. Kad nalazi pregleda govore u prilog Cushingova sindroma i kad je isključen egzogeni unos kortikosteroida (7), potrebna je biokemijska potvrda hiperkortizolizma (5). Smjernice Endokrinološkog društva iz 2008. preporučuju inicijalnu upotrebu jednog od testova s visokom osjetljivošću, a to su: mjerenje slobodnog kortizola u 24-satnom urinu, noćna koncentracija kortizola u slini, prekonoćni deksametazonski test (1 mg) ili dvodnevni deksametazonski test (4 mg). Pacijente s abnormalnim rezultatom testa trebalo bi uputiti endokrinologu da se napravi potvrdni dijagnostički test, bilo jedan od

već navedenih, bilo mjerenje koncentracije kortizola u serumu u ponoć ili deksametazon-kortikotropin (CRH) test (8, 9).

Nakon što rezultati dva različita testa budu abnormalni i time potvrde dijagnozu, potrebno je pronaći uzrok Cushingova sindroma. Endogeni Cushingov sindrom može se podijeliti u adrenokortikotropin (ACTH) ovisnu i neovisnu formu. Mogući uzroci ACTH-ovisnog Cushingova sindroma su povećana proizvodnja ACTH u hipofizi kod, najčešće, kortikotropnog adenoma hipofize (čini oko 80% uzroka Cushingova sindroma i još se naziva Cushingova bolest), povećana proizvodnja ACTH u drugim tumorima (naziva se ektopični Cushingov sindrom) i rijetko, tumori koji proizvode CRH. ACTH-neovisni Cushingov sindrom čini oko 15-20% svih uzroka Cushingova sindroma a rezultat je povećane autonomne proizvodnje kortizola kod unilateralnog tumora nadbubrežne žlijezde (adenom ili karcinom) ili kod bilateralne hiperplazije ili displazije nadbubrežne žlijezde (1,7).

Prvi korak u razlučivanju uzroka Cushingova sindroma je mjerenje plazmatske koncentracije ACTH-a. Niske, normalne ili nemjerljive vrijednosti govore u prilog adrenalnog uzroka hiperkortizolemije, odnosno, ACTH-neovisnog oblika. Trebalo bi slikovno prikazati nadbubrežne žlijezde pomoću kompjuterske tomografije (CT) ili magnetske rezonance (MR) da se pobliže identificiraju promjene. Nesuprimirane vrijednosti ACTH-a ukazuju na hipofizni ili ektopični izvor ACTH-a koji dovodi do povišene koncentracije kortizola. Diferencijacija između ove dvije etiologije može biti zahtjevna. Provede se biokemijski testovi: dvodnevni deksametazonski test (8 mg), CRH test i dezmopresin test. Zatim se napravi MR hipofize, koja će kod 60% pacijenata prikazati adenom hipofize (većina kortikotropnih adenoma su mikroadenomi). Ako je nađena fokalna lezija veća od 6 mm, a klinička prezentacija i biokemijski testovi govore u prilog Cushingova sindroma, potvrđena je dijagnoza Cushingove bolesti i nije potrebna daljnja evaluacija. Kod pacijenata čije su kliničke, biokemijske ili radiološke značajke proturječne ili dvosmislene preporučuje se napraviti selektivnu kateterizaciju donjeg sinusa petrosusa (stimuliranu primjenom CRH ili dezmopresina) za mjerenje ACTH koncentracije i usporedbu s koncentracijom ACTH u perifernoj venskoj krvi. Značajni centralni/periferni gradijent koncentracije ACTH tijekom provođenja ovog testa (više od 2 prije, i više od 3 nakon administracije CRH) ukazuje na Cushingovu bolest. U nedostatku tog gradijenta, treba početi tragati za ektopičnim uzrocima. Najčešće se radi o neuroendokrinim neoplazmama poput

bronhalnih, timusnih ili pankreasnih karcinoida, medularnog karcinoma štitnjače i feokromocitoma pa se radi CT ili MR vrata, toraksa i abdomena (1, 5, 7, 10).

Ciljevi terapije ACTH-ovisnog Cushingova sindroma su nestanak kliničkih obilježja, normalizacija biokemijskih promjena s minimalnim morbiditetima i dugotrajna kontrola bez relapsa (12). Transsfenoidna operacija koju provodi iskusan neurokirurg je prva linija terapije Cushingove bolesti. U slučaju neuspjeha prve operacije ili relapsa nakon perioda remisije, druga linija terapije se sastoji od ponovne operacije hipofize, medikamentne terapije, radioterapije ili bilateralne adrenalektomije (5, 11, 12).

Zabilježena uspješnost ponovne operacije je 50-70%, no povezana je s povećanim rizikom od hipopituitarizma, dijabetesa insipidusa i curenjem cerebrospinalnog likvora (12, 13). Medikamentna terapija dovodi do smanjene sinteze i sekrecije kortizola (mitotan, ketokonazol, metirapon), blokade glukokortikoidnih receptora (mifepriston) i inhibicije sekrecije ACTH-a (kabergolin, pasireotid). Može biti veoma efikasna, no ne liječi predležeci tumor. Indicirana je u slučaju postojanja kontraindikacija ili odbijanja operacije, kad se na MR-i hipofize ne prikazuje adenom, dok se čeka učinak radioterapije i u rijetkom slučaju karcinoma hipofize (5, 11, 12, 14).

Frakcionirana radioterapija ili stereotaktična operacija dovode do kontrole hiperkortizolemije u oko 50-60% pacijenata tokom 3-5 godina, ali i do panhipopituitarizma kod više od 80% pacijenata. Bilateralna adrenalektomija se provodi kod teškog hiperkortizolizma kad je potrebna brza terapija. Međutim, rezultira potrebom za doživotnom nadoknadom glukokortikoida i mineralokortikoida. Prisutan je i rizik za nastanak Nelsonovog sindroma, koji označuje progresiju kortikotropnog tumora (5, 11, 12).

Cushingov sindrom dovodi do smrti ako se ne liječi, a zbog kardiovaskularnih komplikacija (hipertenzija, dislipidemija, dijabetes melitus, metabolički sindrom) koje dovode do oštećenja srčane funkcije, infekcija i psihijatrijskih poremećaja odgovoran je za porast morbiditeta i mortaliteta (5). Zato je veoma važno odgovarajućim kliničkim pregledom i biokemijskim testovima pratiti bolesnike da se na vrijeme dijagnosticiraju i počnu liječiti moguće komplikacije (5, 7, 12).

2. HIPOTEZA

Učestalost dijabetesa melitusa, hipertenzije, prijeloma kosti ili osteoporoze značajno je češća u bolesnika s Cushingovom bolesti u odnosu na očekivanu prevalenciju navedenih bolesti u općoj populaciji.

3. CILJ RADA

Prvi cilj je procijeniti učestalost dijabetesa melitusa, hipertenzije, prijeloma kosti ili osteoporoze, pojačane dlakavosti, hematoma te porasta tjelesne težine pri postavljanju dijagnoze Cushingova sindroma. Drugi cilj je procijeniti uspješnost kirurškog liječenja Cushingova sindroma u Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb.

4. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni svi pacijenti liječeni na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb zbog Cushingova sindroma od svibnja 2011. godine do lipnja 2014. godine. Svi navedeni bolesnici su uključeni, uz njihov pismeni pristanak, u Europski registar Cushingova sindroma (ERCUSYN). U ovom istraživanju korišteni su podaci iz navedenog registra. Provedbu istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb.

Dvadeset i devet pacijenata (5 muškaraca i 24 žene, raspona dobi 25-72 godine, prosječne dobi 45 ± 13.2 godine) s Cushingovim sindromom uključeno je u istraživanje. Njih 16 (4 muškarca, 12 žena, raspona dobi 26-72 godine, prosječne dobi 44.7 ± 13.9 godina) boluje od Cushingove bolesti. Kod 12 pacijenata (1 muškarac, 11 žena, raspona dobi 25-65 godina, prosječne dobi 43.4 ± 11.5 godina) dijagnosticiran je ACTH-neovisni oblik bolesti. Kod jedne pacijentice (ima 67 godina) sumnja se na ektopični izvor lučenja ACTH. (Tablica 1.)

Dijagnoza ACTH-ovisne forme Cushingova sindroma, to jest Cushingove bolesti, postavljena je na temelju sljedećih kriterija: 1) porast dnevne ekskrecije kortizola urinom s visokim koncentracijama ACTH u plazmi; 2) porast bazalne koncentracije kortizola u serumu s gubitkom fiziološkog cirkadijarnog ritma; 3) nedostatak supresije kortizola u urinu i serumu nakon testa s niskom dozom deksametazon, ali smanjenje za više od 50% nakon testa s visokom dozom deksametazona. Dijagnoza ACTH-neovisne forme donesena je na temelju niskih koncentracija ACTH u serumu i pozitivnog nalaza magnetske rezonance ili kompjuterske tomografije nadbubrežnih žlijezda. Dijagnoza remisije Cushingova sindroma bazirana je na sljedećim kriterijima: 1) dnevna ekskrecija kortizola urinom i koncentracija ACTH u serumu su ispod ili unutar referentnih vrijednosti; 2) koncentracija kortizola u serumu je ispod ili unutar referentnih vrijednosti i uspostavljen je fiziološki cirkadijarni ritam i 3) dolazi do supresije kortizola u urinu i serumu nakon testa s niskom dozom deksametazona (12).

Visina, težina, indeks tjelesne mase i krvni tlak su kod svakog pacijenta evaluirani standardnim metodama. BMI je određen kao omjer težine i kvadrata visine. BMI između 25 i 30 kg/m^2 se smatra prekomjernom tjelesnom težinom, a BMI veći od 30 kg/m^2 pretilošću (15). Krvni tlak mjereno je živinim tlakomjerom na desnoj ruci opuštenih pacijenata u sjedećem položaju. Hipertenzija je dijagnosticirana prema smjernicama

Svjetske zdravstvene organizacije iz 2013. kao krvni tlak viši od 140/90 mmHg (16). Kod pacijenata koji su već na terapiji antihipertenzivima, vrijednosti krvnog tlaka prije uvođenja terapije su uzete u obzir. Tolerancija glukoze i inzulinska rezistencija su procjenjivane na temelju vrijednosti glukoze u krvi mjerene natašte i oralnog glukoza tolerans testa. Dijabetes melitus je dijagnosticiran kad je razina glukoze natašte u dva nezavisna mjerenja viša od 7 mmol/L ili viša od 11.1 mmol/L dva sata nakon oralne glukoze (17). Osteoporoza je dijagnosticirana kad je denzitometrijom utvrđena T vrijednost manja ili jednaka -2.5 na najmanje 2 kralješka ili za prosječni nalaz L1-L4 ili za gornji dio bedrene kosti ili za vrat bedrene kosti (18). Anamnezom i pregledom su dijagnosticirana pojačana dlakavost i lako nastajanje hematoma kože.

Statistička analiza je provedena u programu Microsoft Office Excel 2007.

5. REZULTATI

Tablica 2 prikazuje učestalost pojedinih simptoma i znakova pri postavljanju dijagnoze Cushingova sindroma. U ispitivanoj skupini 86% ispitanika je imalo hipertenziju kontroliranu antihipertenzivima. Prosječne vrijednosti sistoličkog tlaka bile su 141 ± 18.6 mmHg, a dijastoličkog 91.4 ± 9.2 mmHg. Kod 38% ispitanika bio je dijagnosticiran dijabetes melitus koji je liječen antidijabeticima, a 24% je imalo prijelom kosti ili dijagnosticiranu osteoporozu. 66% ispitanika prezentiralo se s pojačanom dlakavosti, a 76% s lakim nastajanjem hematoma kože. Do porasta tjelesne težine došlo je kod 62% ispitanika. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase bila je 27.2 ± 7.3 kg/m². 41% bolesnika imalo je prekomjernu tjelesnu težinu, a 31 % su bili pretili.

Svih 16 pacijenata s Cushingovom bolesti podvrgnuto je selektivnoj kirurškoj resekciji adenoma hipofize koji luči ACTH, transsfenoidnim putem. Do remisije bolesti došlo je kod njih 14 (87,5%). Kao druga linija liječenja korišteni su stereotaktična operacija (gamma knife) i medikamentna terapija ketokonazolom. 11 pacijenata s ACTH-neovisnom formom Cushingova sindroma podvrgnuto je adrenalektomiji, nakon čega su svi u remisiji (100%). Jedna pacijentica je liječena medikamentnom terapijom ketokonazolom, nakon čega je došlo do remisije bolesti.

Pacijentica kod koje se sumnja na ektopični izvor lučenja ACTH, najprije je liječena medikamentno ketokonazolom, zatim je napravljena obostrana adrenalektomija. Pozitron emisijskom tomografijom (PET-CT) nije nađeno patološkog supstrata.

6. RASPRAVA

U usporedbi s općom populacijom, pacijenti s Cushingovim sindromom imaju više nego dvostruko veću učestalost hipertenzije, dijabetesa melitusa i osteoporoze, a do pet puta veću učestalost depresije i poremećene tolerancije glukoze (19). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da su hipertenzija, lako stvaranje hematoma i pojačana dlakavost najčešći simptomi i znakovi koje susrećemo kod bolesnika s Cushingovim sindromom.

Podaci Europskog registra Cushingova sindroma iz 2011. godine za kliničku prezentaciju Cushingova sindroma pokazuju sljedeću učestalost pojedinih simptoma i znakova: porast tjelesne težine 81%, hipertenzija 78%, hematomi 73%, pojačana dlakavost 56%, dijabetes melitus 35%, prijelom kosti 21% (21).

U usporedbi s podacima iz ERCUSYN-a, može se primijetiti smanjena učestalost uočenog porasta tjelesne težine, a povećana hipertenzije i pojačane dlakavosti kod ispitanika s Cushingovim sindromom liječenih na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb.

Studija Beer i suradnika je pokazala da nakon remisije bolesti, unatoč dramatičnom smanjenju i boljoj preraspodjeli masnog tkiva u organizmu, kardiovaskularni rizik perzistira (20).

Podaci o remisiji Cushingove bolesti nakon kirurškog liječenja transsfenoidnom operacijom u literaturi variraju od 65-100% (19). Kod 87,5% pacijenata s Cushingovom bolesti liječenih u KBC-u Zagreb je došlo do remisije bolesti nakon transsfenoidne operacije što je sukladno rezultatima u drugim centrima (Tablica 3).

7. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem je nađeno da su hipertenzija, lako stvaranje hematoma i pojačana dlakavost najčešći znakovi i simptomi kod bolesnika koji boluju od Cushingovog sindroma. Transsfenoidnom operacijom je postignuta remisija bolesti kod 87,5% pacijenata s Cushingovom bolesti. Kod svih pacijenata s ACTH-neovisnim oblikom je došlo do remisije bolesti nakon kirurškog liječenja (adrenalektomije). Dobiveni rezultati su u skladu s rezultatima dostupnih istraživanja.

8. DODATAK: TABLICE

Tablica 1. Prikaz spola i dobi pacijenata ovisno o uzroku Cushingova sindroma

	Ukupno pacijenata (n)	M/Ž (n)	Raspon dobi (godine)	Prosječna dob ± standardna devijacija
Cushingova bolest	16	4/12	26-72	44.7 ± 13.9
ACTH- neovisna forma	12	1/10	25-65	43.4 ± 11.5
Ektopično lučenje ACTH	1	0/1	67	67
Ukupno	29	5/24	25-72	45 ± 13.2

Tablica 2. Učestalost pojedinih simptoma i znakova pri postavljanju dijagnoze Cushingova sindroma (n=29)

		Cushingova sindrom (n=29)	
		N	%
Hipertenzija		25	86
Dijabetes		11	38
Prijelom kosti ili osteoporoza		7	24
Pojačana dlakavost		19	66
Hematomi		22	76
Porast tjelesne težine		18	62
Povećan a tjelesna težina	BMI 25-30 kg/m2	12	41
	BMI veći od 30 kg/m2	9	31

Tablica 3. Rezultati kirurškog liječenja Cushingove bolesti transsfenoidnom operacijom

Istraživanje (prvi autor, godina, mjesto, država)	Objavljeni rezultati
Sonino N, 1996, Padova, Italija (22)	93.7%
Swearingen B, 1999, Boston, SAD (23)	90%
Shimon I, 2002, Tel hashomer, Izrael (24)	78%
Rees DA, 2002, Cardiff, UK (25)	77%
Höybye C, 2004, Stockholm, Švedska (26)	91%
Hammer GD, 2004, San Francisco, SAD (27)	82%
Rollin G, 2007, Porto Alegre, Brazil (28)	85.4%
Hofmann BM, 2008, Munich, Njemačka (29)	75.9%

9. ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj obitelji i dragim prijateljima na potpori koju su mi pružili tokom mog školovanja.

Posebno zahvaljujem mentorici dr.sc. Tini Dušek na predloženoj temi, stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

10. LITERATURA

1. Sharma ST, Nieman LK. (2011) Cushing's Syndrome: All variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 40(2): 379-391
2. Adler GK. (2014) Cushing's Syndrome
<http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview>
3. Vrhovac B., Francetić I., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. (2003) *Interna medicina*; 1205- 1235
4. Etxabe J, Vazquez JA. (1994) Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 40(4): 479-84
5. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. (2012) Cushing's disease. *Orphanet Journal of Rare Disease*; 7: 41
6. Storr HL, Alexandraki KI, Martin L, Isidori AM, Kaltsas GA, Monson JP, Besser GM, Matson M, Evanson J, Afshar F, Sabin I, Savage MO, Grossman AB. (2011) Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*; 164: 667-674
7. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. (2003) Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*; 88(12)
8. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. (2008) The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 93(5): 1526-1540
9. Guignat L, Bertherat J. (2010) The diagnosis of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *European Journal of Endocrinology*; 163: 9-13

10. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. (1998) The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's states. Endocrine reviews; 19(5): 647-672

11. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. (2010) Treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. Therapeutics and clinical risk management; 6: 505-516

12. Biller BMK, Grossman AB, Stewart AM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen BK, Vance ML, Wass JAH, Boscaro M. (2008) Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab; 93(7): 2454–2462.

13. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. (2004) Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. Br J Neurosurg; 18(5): 507- 12

14. Tritos NA (2012) Advances in Medical Therapies for Cushing's Syndrome. Discov Med; 13(69):171-179

15. Flegal KM, Carroll MD, Kit, BK, Ogden CL (2012) Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adulta, 1999-2010. JAMA; 307(5): 491-497

16. Mancia et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of hypertension; 31(7): 1281- 1357

17. Khardori R. (2014) Type 2 diabetes mellitus.

<http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>

18. Jacobs-Kosmin (2013) Osteoporosis

<http://emedicine.medscape.com/article/330598-overview>

19. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM (2012) The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *European journal of endocrinology*; 167: 311-326
20. Beer EB, Shen W, Strohmayer E, Post KD, Freda PU (2012) Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: A prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab*; 97(5): 1702–1711
21. Vasassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JAH, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SWJ, Tabarin A, Webb SM (2011) The European registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European journal of endocrinology*; 165: 383-392
22. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M (1996) Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.*; 81(7): 2647-52
23. Swearingen B, Biller BMK, Barker II FG, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, Zervas NT (1999) Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease. *Ann Intern Med*; 130(10): 821-824
24. Giordano R, Picu A, Marinazzo E, D'Angelo V, Berardelli R, Karamouzis I, Forno D, Zinnà D, Maccario M, Ghigo E, Arvat E (2011) Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 75(3): 354-60
25. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF (2002) Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 56(4): 541-51
26. Höybye C, Grenbäck E, Thorén M, Hulting A, Lundblad L, von Holst H, Änggård A (2004) Transsphenoidal surgery in Cushing's disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases. *Journal of neurosurg*; 100(4): 634-638
27. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB (2004) Transsphenoidal Microsurgery for Cushing's Disease: Initial

Outcome and Long-Term Results. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 89(12): 6348-6357

28. Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA (2007) Prospective evaluation of transphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. Arq Bras Endocrinol Metab; 51(8): 1355-1361

29. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder R, Muller OA, Fahlbusch R (2008) Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. Journal of neurosurg; 108(1): 9-18

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Jelena Krešić

Datum i mjesto rođenja: 27.09.1989., Tuzla, Bosna i Hercegovina

Adresa: Zelengajska 15, Šenkovec, Čakovec

Broj mobitela: 098 91 207 38

E-mail: jelena279@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2008. - 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2004. - 2008. Gimnazija Čakovec, Čakovec

1997. - 2004. Treća osnovna škola, Čakovec

1996. - 1997. Osnovna škola Split 3, Split

DODATNE FAKULTETSKE AKTIVNOSTI:

2014. – Edukacija iz prve pomoći, reanimacije i osnovnog zbrinjavanja ozlijeđene osobe u organizaciji StEPP-a

STRANI JEZICI:

Engleski jezik – aktivno u govoru i pismu

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:

2004. - 2005. Program osposobljavanja za izradu lepoglavske čipke u Pučkom otvorenom učilištu Đuro Arnold, Ivanec